Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hensel

Kältezittern und zitterfreie Wärmebildung beim Meerschweinchen in Abhängigkeit von Adaptationstemperatur und Lebensalter

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Cornelia Wietasch geb. Quetschke

aus Berlin

Marburg 1969

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hensel

Kältezittern und zitterfreie Wärmebildung beim Meerschweinchen in Abhängigkeit von Adaptationstemperatur und Lebensalter

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Cornelia Wietasch geb. Quetschke

aus Berlin

Marburg 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 8.12.1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. P. Karlson

Referent: Prof. Dr. K. Brück

Correferent: Prof. Dr. F. Linneweh

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

Seite

Einleitung 5

Methodik 8

Ergebnisse 11

1. Sauerstoffverbrauch und elektrische Muskel= aktivität bei Kältebelastung 11

   Messungen an 3 Monate alten Tieren

   Gruppe A: Aufzucht bei +3°C

   Gruppe B: Aufzucht bei 30°C, anschließende Adaptation an +3°C

   Gruppe C: Aufzucht bei 30°C, anschließende Adaptation an +3°C bis -10°C

   Gruppe D: Aufzucht bei 30°C

2. Quantitative Bestimmung der zitterfreien Thermogenese 18

3. Minimalumsatz 24

Diskussion 26

Zusammenfassung 29

Literatur 32

Einleitung

Untersuchungen zur Temperaturregelung des menschlichen Neugeborenen (BRÜCK et al. 1958; BRÜCK 1961) zeigten, daß reife Neugeborene schon unmittelbar nach der Geburt bei Herabsetzung der Umgebungstemperatur bis auf 23°C - entsprechend der unteren Grenze ihres Regelbereiches - in der Lage sind, ihre Körpertemperatur konstant zu halten. Dabei treten erhebliche thermoragulatorische Steigerungen der Wärmebildung auf, die nicht von Kältezittern begleitet sind.

Ähnlich wie das menschliche Neugeborene verhält sich das Meerschweinchen, das ebenfalls schon unmittelbar nach der Geburt seine Körpertemperatur ohne Kältezittern konstant zu halten vermag (BRÜCK u. B.WÜNNENBERG 1965). Im einzelnen konnte gezeigt werden, daß beim neugeborenen Tier die O_2-Aufnahme unter Kältebelastung bis auf das Vierfache des Minimalumsatzes ansteig, ohne daß die elektrische Aktivität der Muskulatur zunahm. Demnach ist beim neugeborenen Meerschweinchen wie bei den Neugeborenen zahlreicher anderer untersuchter Spezies (BRÜCK; DAWKINS u. HULL) und wie bei kälteadaptierten Nagern (HART et al.; HSIEH et al.) die sogenannte "non-shivering" Thermogenese (NST) als der vorherrschende Modus der Thermogenese anzusehen.

Es ergibt sich danach die Frage, wann und unter welchen Bedingungen die NST durch das beim ausgewachsenen Organismus vorherrschende Kältezittern ersetzt wird. Das Meerschweinchen erwies sich als geeignetes Versuchstier zur Aufklärung dieser

postnatalen Umstellung der Temperaturregelung. Untersuchungen von BRÜCK und B. WÜNNENBERG ergaben, daß bereits bei zwei bis vier Wochen alten, in Wärme (30°C) aufgezogenen Meerschweinchen bei Kältebelastung Muskelzittern im Vordergrund steht und der Anteil der NST nur noch weniger als 10 bis 15% der gesamten kälteinduzierten Thermogenese ausmacht gegenüber 90% beim Neugeborenen. Andererseits konnte gezeigt werden, daß der Abbau der NST durch Aufzucht in kalter Umgebung bis zu einem gewissen Grade aufgehalten werden kann. So machte bei in Kälte (8°C) aufgezogenen Tieren im Alter von vier Wochen der Anteil der NST noch 50% der gesamten kälteinduzierten Wärmebildung aus.

Ein für die NST bedeutsames Gewebe stellt das multiloculäre ("braune") Fettgewebe dar (SMITH u. HOCK; DAWKINS u. HULL; BRÜCK u. B.WÜNNENBERG 1965). Es unterscheidet sich von dem bekannten weißen Fettgewebe durch die Einlagerung zahlreicher, kleiner Fettröpfchen, und es weist einen weit größeren Bestand an Mitochondrien auf, die im elektronenmikroskopischen Bild durch einen sehr hohen Gehalt an cristae ausgezeichnet sind (STRATMANN u. HOHORST). Beim neugeborenen Meerschweinchen findet sich neben anderen Lokalisationen ein ausgedehnter, kompakter Fettkörper aus Zellen mit multivakuolärer Fettverteilung im Bereich zwischen den Scapulae. Bei Aufzucht in Wärme erfährt dieses interscapulare Fettgewebe innerhalb von zwei bis vier Wochen eine vollständige Umwandlung in weißes Fettgewebe. Bei den in Kälte aufgezogenen, vier Wochen alten Tieren bleibt die multilokuläre Struktur des Gewebes noch weitgehend erhalten, die auf die Körpergewichtseinheit

bezogene Masse des Gewebes fällt jedoch ab (BRÜCK u. B. WÜN=NENBERG 1965).

Die vorgelegte Arbeit versucht eine Antwort auf folgende weitere Fragen zu geben:

1. Schreitet der postnatal auftretende Abbau der NST mit zu=nehmendem Alter weiter fort?
2. Läßt sich bei in Wärme aufgezogenen Tieren durch spätere, längerfristige Kälteexposition NST wieder hervorrufen? Wenn dies der Fall wäre, könnte die metabolische Kälteakkli=matisation als Remanifestation eines in der Neugeborenenpe=riode vorherrschenden Funktionsmodus aufgefaßt werden.
3. Kann durch Anwendung schärferer Adaptationsbedingungen ein größeres Ausmaß an NST aufrechterhalten werden oder mit anderen Worten: Können die bisher angewendeten Adaptations=bedingungen als ausreichend für eine maximale Ausbildung kälteadaptativer Modifikationen angesehen werden?

Methodik

1. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 12 bis 14 Wochen alten Meerschweinchen vorgenommen. Eine Gruppe von Tieren wurde von Geburt an bei einer Umgebungstemperatur von +3°C gehalten. Diese in Kälte aufgezogenen Tiere befanden sich in Einzelkäfigen. In den ersten zwei Lebenswochen wurden sie für insgesamt acht Stunden täglich mit den Muttertieren zusammengesetzt, um eine Muttermilchernährung zu gewährleisten (Gruppe A). Eine weitere Gruppe wurde von Geburt an zunächst für sechs bis acht Wochen bei Neutraltemperatur (30°C) gehalten und dann für sechs Wochen einer Umgebungstemperatur von +3°C ausgesetzt (Gruppe B). Schärfere Adaptationsbedingungen bestanden für sieben Tiere: sie wurden bis zum Alter von acht Wochen bei 30°C aufgezogen und dann für zwei bis drei Wochen einer Umgebungstemperatur von +3°C ausgesetzt; daran anschließend folgte eine Periode von zwei Wochen, während derer die Tiere nachts für jeweils zwei Stunden zunehmend stärkeren Kältebelastungen ausgesetzt wurden; in den folgenden drei Wochen wurden die Tiere nachts bei -10°C, tags bei +3°C gehalten (Gruppe C). Eine vierte Gruppe von Tieren wurde von Geburt an bei einer Umgebungstemperatur von 30°C aufgezogen (Gruppe D).

2. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden in einem doppelwandigen Plexiglaszylinder, der als Respirationskammer diente, vorgenommen

(BRÜCK u. B. WÜNNENBERG 1965 a). Der Mantelraum der Kammer konnte über einen Dreiwegehahn mit jeweils einem von drei auf verschiedene Temperaturen eingestellten Höppler-Ultra-Thermostaten verbunden werden. Dadurch waren sowohl eine gute Temperaturkonstanz ($\pm$ 0,5°C) als auch rasche Temperaturänderungen möglich. Die Kammertemperatur wurde mittels eines in die Kammerwand eingelassenen Temperaturfühlers kontrolliert. Mit Hilfe einer Membranpumpe wurde der Kammer Frischluft zugeführt. Das mit einem Rotameter gemessene Durchströmungsvolumen wurde je nach Größe der Tiere auf Werte zwischen 1500 und 2500 ml eingestellt. Dabei wurde beachtet, daß O_2-Defizit und CO_2-Anreicherung einen Wert von 1% nicht überschritten. Die abströmende Luft wurde zur fortlaufenden Gasanalyse einem Gasanalysator zugeführt. Zur Messung der Körpertemperatur wurde ein flexibler Temperaturfühler 6 cm tief vom Anus aus eingeführt. Die genannten Meßgrößen wurden mit einem 12fach Punkteschreiber fortlaufend registriert.

Gleichzeitig wurde eine fortlaufende Registrierung der elektrischen Aktivität der Muskulatur mit einem Elektromyointegrator (TÖNNIES) durchgeführt. Zur Ableitung wurden in einem Kunststoffblock gehalterte Nadelelektroden von 4 bzw. 6 mm Länge in die durch Hautschnitt freigelegte Muskulatur eingestochen und mit zwei Umstechungsnähten fixiert. Orte der Ableitung waren jeweils die paramediane Rückenmuskulatur im Lumbalbereich und die Oberschenkelmuskulatur. In einigen Versuchen wurde die elektrische Aktivität der Kaumuskulatur registriert. Während der Versuche waren die Tiere an den Extremitäten in Bauchlage fixiert.

3. Zur Blockade der NST (BRÜCK u. B. WÜNNENBERG 1965 b) wurden in einigen Versuchen (s. Abb. 1) das Adrenolytikum Alderlin (= 2-Isopropylamino-1-2-naphthyläthanolhydrochlorid), das selektiv die adrenergen beta-Rezeptoren hemmt und in einigen Versuchen das dem Alderlin in seinen pharmakologischen Eigenschaften entsprechende, aber etwa 10 mal wirksamere Propranolol (= 1-Isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)propan-2-olhydrochlorid) verwendet. Die Pharmaka wurden bei einem Teil der Versuche intraperitoneal durch einen in der Peritonealhöhle liegenden PVC-Schlauch, der luftdicht aus der Respirationskammer nach außen geführt wurde, bei einem weiteren Teil durch intramuskuläre Injektion appliziert.

4. Zur Versuchsvorbereitung erhielten die Tiere eine leichte Äthernarkose. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die initiale Äthernarkose zu vermeiden, wurde mit den Testkältebelastungen erst nach einer Vorperiode von einer Stunde begonnen. Die Testtemperaturen betrugen 28, 16 und 8°C. Die Zeitdauer der Exposition betrug 30 bis 45 Minuten, die Gesamtversuchsdauer fünf bis sechs Stunden.

Ergebnisse

1. O_2-Aufnahme und elektrische Muskelaktivität bei Neutral= temperatur und Kältebelastung

Um Vergleichsmöglichkeiten zu geben und um das Ausmaß der NST beim Neugeborenen zu veranschaulichen, ist in Abb. 1 (S.12) ein von BRÜCK und B. WÜNNENBERG (1965b) veröffentlichter Versuch nochmals dargestellt worden.

Der O_2-Verbrauch erreichte bei Kältebelastung (8^oC - 16^oC) etwa 90 bzw. 70 ml/kg min. Das Tier verhielt sich unter diesen Bedingungen völlig ruhig, insbesondere zeigte es keinerlei An= zeichen von Kältezittern. Daß jedoch auch schon beim jungen Tier der Mechanismus des Kältezitterns ausgebildet ist, zeig= te sich an dem Verhalten nach Alderlin-Applikation: nach in= traperitonealer Injektion von 10 mg/kg Alderlin kommt es zur abrupten Reduktion der O_2-Aufnahme, die sich danach auf ein neues Plateau um 39 ml/kg min einstellt. Gleichzeitig mit der Senkung der O_2-Aufnahme traten zusammen mit Abfall der Colon= temperatur Salven von Muskelaktionspotentialen in rhythmischer Folge auf, begleitet von Kältezittern am ganzen Körper.

Die Abb. 2 (S.13) zeigt einen entsprechenden Versuch an einem drei Monate alten Meerschweinchen, das von Geburt an bei einer Umgebungstemperatur von $+3^oC$ aufgezogen wurde. Zu Beginn der Abkühlung ist ein Anstieg der O_2-Aufnahme um etwa 10 ml/ kg min zu erkennen. Während dieses initialen O_2-Anstiegs ist die Muskelaktivität praktisch unverändert nahe Null, so daß diese Steigerung der O_2-Aufnahme offenbar auf das Einsetzen

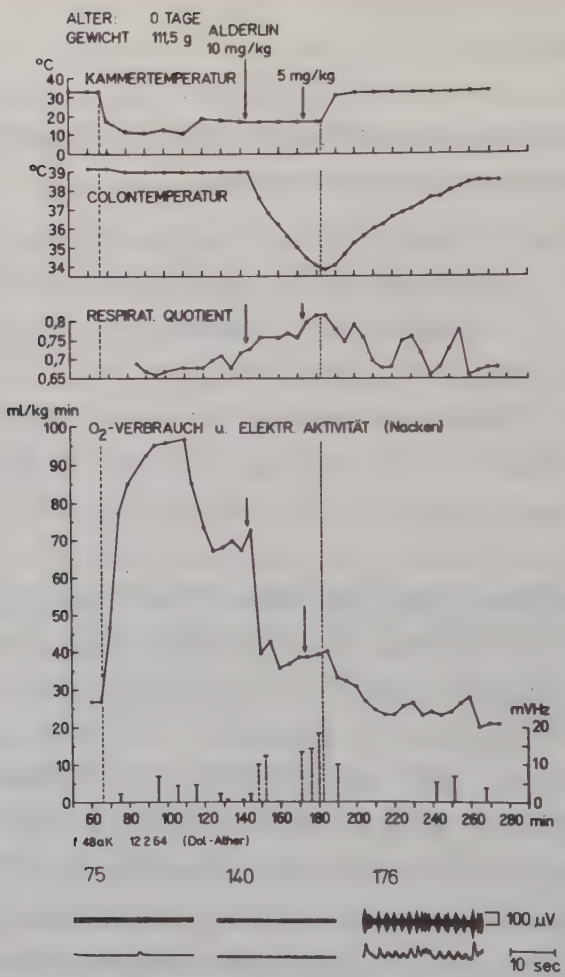


Abb. 1: Versuchsverlauf bei einem wenige Stunden alten Meerschweinchen. Blockade der chemischen Thermogenese durch Alderlin. Man beachte das Auftreten von Kältezittern nach Alderlin. Die Strichelung der Säulen, die die Größe der elektrischen Aktivität darstellen, bedeutet: Aktionspotentialsalven traten in regelmäßiger Folge mit einer Frequenz von 20/min auf. Die an den Originalmyogrammen stehenden Zahlen geben den Zeitpunkt der Ableitung gemäß der Zeitabszisse an.
Aus BRÜCK u. B. WÜNNENBERG (1965 b)

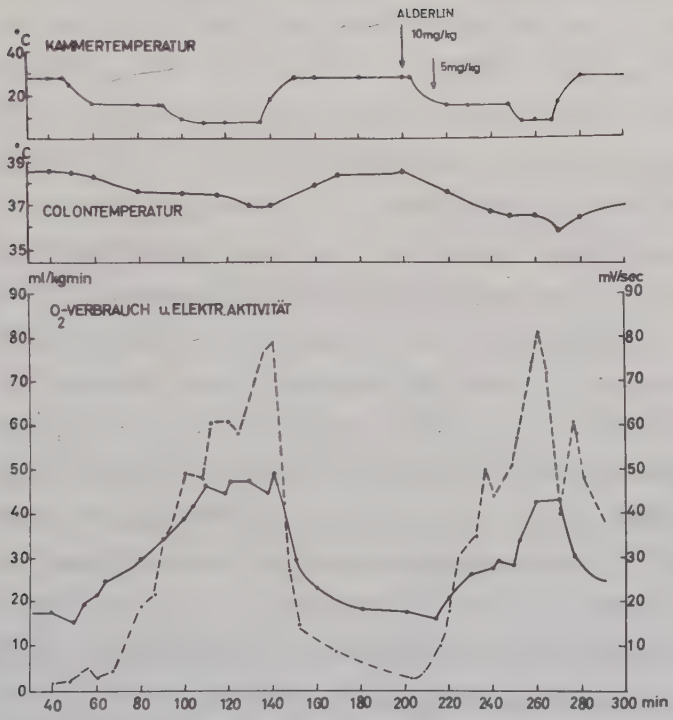


Abb. 2

Versuchsverlauf an einem drei Monate alten Meerschweinchen, das in kalter Umgebung (+3°C) aufgezogen wurde. Blockade der chemischen Thermogenese durch Alderlin. Gestrichelte Linie: Elektrische Aktivität von Rücken und Oberschenkel. Durchgezogene Linie: O_2-Verbrauch.

von NST zurückzuführen ist. Bei Fortdauer und Zunahme der Kältebelastung (16°, 8°C Umgebungstemperatur) setzt jedoch im Gegensatz zum Neugeborenen (s. Abb. 1) kräftiges Muskelzittern ein; die elektrische Aktivität (gestrichelte Linie) erreicht dabei Werte bis zu 80 mV/sec. Die O_2-Aufnahme erreicht maximal jedoch nur 31 bzw. 47 ml/kg min und liegt damit deutlich niedriger als beim Neugeborenen, das bei gleicher Kältebelastung einen O_2-Verbrauch von 70 bzw. 90 ml/kg min erreichte (vgl. Abb. 1). Auf das Verhalten nach Alderlin wird in einem späteren Abschnitt eingegangen (s. Seite 18).

Entsprechende Untersuchungen wie in Abb. 2 wurden an den insgesamt 17 Tieren der Gruppen A bis D (Gruppeneinteilung s. Methodik) vorgenommen. Zur vergleichenden Betrachtung der Ergebnisse wurden aus jedem Versuch die minimale O_2-Aufnahme bei Neutraltemperatur sowie die maximale O_2-Aufnahme bei 16 u und 8°C Umgebungstemperatur mit den dazugehörigen Werten der elektrischen Aktivität ermittelt. Als Minimal- bzw. Maximalwert wurden die kleinsten bzw. die größten über 10 Minuten-Perioden gemittelten Werte angesehen; zur Ermittlung dieser Werte wurden möglichst Versuchsperioden gewählt, in denen annähernd stationäre Verhältnisse vorlagen. In der Tabelle 1 sind die in dieser Weise von den verschiedenen Tiergruppen (A bis D) ermittelten Werte zusammengestellt worden; ergänzt wurde die Tabelle durch von BRÜCK und B. WÜNNENBERG früher an vier Wochen alten Meerschweinchen gefundenen Werten.

Die Tiere, die von Geburt an bis zum Alter von drei Monaten in Kälte gehalten wurden (Gruppe A in Tab. 1), erreichten bei Kältebelastung im Durchschnitt eine O_2-Aufnahme von

Tabelle 1

Versuchs-gruppe	Alter u. Aufzuchtsbedingung	Tier Nr. od. Datum	maximale O_2-Aufnahme und elektrische Aktivität					
			Neutral-temperatur	O_2-Aufnahme ml/kgmin 16 °C	O_2-Aufnahme ml/kgmin 8 °C	Neutral-temperatur	elektr. Aktivität mV/sec 16 °C	elektr. Aktivität mV/sec 8 °C
	0-2 Tage Mittelwert ± δ	Brück und B.Wünnenberg	21,08 ± 2,42	69,22 ± 3,17	81,53 ± 4,24	0 ± 0	2,9 ± 1,3	7,8 ± 3,1
	4 Wochen bei 32°C Mittelwert ± δ	"	15,5 ± 0,58	23,0 ± 2,1	32,2 ± 1,2	0,4 ± 0,33	26,9 ± 2,7	49,6 ± 5,6
	4 Wochen bei 8°C Mittelwert ± δ	"	22,3 ± 0,7	35,8 ± 0,2	54,0 ± 2,9	0,7 ± 0,48	6,1 ± 2,9	37,7 ± 6,7
A	3 Monate bei + 3°C	323	20,0	31,0	43,0	2,0	4,0	19,0
		328	17,2	31,0	47,0	1,0	25,0	62,0
		335	21,2	33,0	46,0	0	17,0	26,0
	Mittelwert ± δ		19,5 ± 1,67	31,6 ± 0,67	45,3 ± 1,2	1,0 ± 1,0	15,3 ± 6,12	35,6 ± 13,3
B	3 Monate; 8 Wochen bei Neutraltemperatur dann 6 Wo. bei + 3°C	329	16,8	36,0	52,0	1,0	11,0	20,0
		332	18,0	31,0	48,0	3,0	15,0	31,0
		338	19,2	33,0	53,0	5,0	17,0	78,0
		339	18,8	27,0	43,0	2,0	18,0	40,0
		340	18,0	33,0	49,0	2,0	12,0	39,0
	Mittelwert ± δ		18,16 ± 0,41	32,0 ± 1,46	49,0 ± 2,02	2,6 ± 0,67	14,6 ± 1,37	41,6 ± 9,78
C	3 Monate; 8 Wochen bei Neutraltemp. dann 6 Wo. bei + 3°C bis -10°C	380	17,7	30,9	43,5	0	7,0	25,0
		381	17,0	35,0	40,5	5,0	16,8	19,0
		382	19,4	37,0	41,0	2,0	38,0	35,0
		905	17,0	25,0	41,5	0	10,0	28,0
		907	17,2	29,0	42,0	0	20,0	64,0
	Mittelwert ± δ		17,7 ± 0,14	31,4 ± 2,1	41,7 ± 0,2	1,4 ± 0,97	18,4 ± 5,4	34,2 ± 7,9
D	3 Monate bei 30°C	31.1.66	15,2	34,0	—	2,0	65,0	—
		15.2.66	14,4	35,0	—	6,0	50,0	—
		561	16,0	34,0	—	5,0	61,0	—
		604	14,0	30,0	—	0	55,0	—
	Mittelwert ± δ		14,9 ± 0,75	33,2 ± 1,11	—	3,3 ± 1,38	57,7 ± 3,3	—

31,6 ml/kg min (bei 16°C) und von 45,3 ml/kg min (bei 8°C). Dabei kam es zu einem Anstieg der elektrischen Muskelaktivität auf 15,3 bzw. auf 35 mV/sec. Im Vergleich mit den neugeborenen Tieren ist diese bei Kältebelastung gemessene Steigerung der O_2-Aufnahme erheblich reduziert, andererseits aber ist schon der bei 16°C gemessene Wert der elektrischen Aktivität weit höher als bei Neugeborenen, selbst wenn man bei letzteren den bei 8°C gefundenen Wert (7,8 mV/sec) zugrunde legt. Diese Daten stehen in Einklang mit der Beobachtung, daß bei Neugeborenen weder bei 16° noch bei 8°C Umgebungstemperatur Kältezittern erkennbar war, während bei den Tieren der Gruppe A schon bei 16°C Kältezittern deutlich in Erscheinung trat. Die Befunde besagen somit, daß im Verlauf der ersten drei Monate trotz Aufzucht in kalter Umgebung die Fähigkeit zu zitterfreier Wärmebildung erheblich eingeschränkt worden sein muß; vergleicht man die Werte mit den Befunden, die früher an vier Wochen alten, in Kälte (8°C) aufgezogenen Tieren erhoben wurden (Tab. 1), so ergibt sich die weitere Aussage, daß die Reduktion der kälteinduzierten O_2-Aufnahme im zweiten und dritten Lebensmonat noch weiter fortschreitet.

Die Tiere der Gruppe B, die von Geburt an bei Neutraltemperatur aufgezogen, dann aber im Alter von sechs bis acht Wochen für sechs Wochen einer anhaltenden Kältebelastung ausgesetzt wurden, zeigten keine charakteristischen Unterschiede im Vergleich mit der Gruppe A.

Bei Tieren, die von der Geburt an bis zum Untersuchungszeitpunkt bei Neutraltemperatur gehalten wurden, also nie einer Kältebelastung unterzogen wurden (Gruppe D), war bei

16°C Umgebungstemperatur die O_2-Aufnahme mit 33,2 ml/kg min im Mittel nicht wesentlich verschieden von den Gruppen A und B; die elektrische Aktivität jedoch war mit ca. 58 mV/sec weit höher als bei den beiden anderen Gruppen (s. Tab. 1). Diese Tiere setzen also offenbar bereits bei dieser geringen Kälte= belastung den Zittermechanismus bis zur Grenze des Möglichen ein, wonach zu vermuten ist, daß bei ihnen NST praktisch nicht mehr vorhanden war (vgl. S. 22). Dies steht in Einklang mit den früheren Untersuchungen von BRÜCK und B. WÜNNENBERG, wo= nach schon im Verlauf von 4 Wochen die NST fast vollständig verlorengeht, wenn man die Tiere bei Neutraltemperatur auf= zieht. Untersuchungen bei einer Testkältebelastung von 8°C konnten bei den Tieren der Gruppe D nicht mehr durchgeführt werden, da sie bei dieser stärkeren Kältebelastung schon nach kurzer Zeit ausgesprochen hypotherm wurden; eine weitere Stei= gerung der Wärmebildung war dabei nicht zu beobachten.

Es blieb zu klären, ob die Umgebungstemperatur von +3°C, der die Tiere der Gruppen A und B ausgesetzt wurden, eine aus= reichend starke Belastung zur Erhaltung bzw. Hervorrufung maximaler metabolischer Kälteadaptation darstellt. Es wurde deshalb eine weitere Gruppe von Tieren untersucht, die schär= feren Adaptationsbedingungen unterworfen wurde (s. Methodik, Gruppe C). - Von den sieben Tieren starben zwei, bei drei Tieren traten Nekrosen an den Ohren auf. -

Bei einer Umgebungstemperatur von 16°C verhielten sich die Tiere genau wie die der Gruppen A und B (s. Tab. 1). Bei 8°C war jedoch die maximale O_2-Aufnahme mit 41,7 ml/kg min im Mittel eher geringer als bei den beiden zuvor untersuchten

Gruppen, während die elektrische Aktivität keine signifikante Abweichung zeigte. Man kann hiernach vermuten, daß die NST bei den Tieren der Gruppe C schwächer ausgeprägt war als bei den Gruppen A und B. Es ist daraus zu folgern, daß die bei den beiden ersten Versuchsgruppen angewandte Adaptationstemperatur von +3°C bereits sehr nahe der Toleranzgrenze lag; eine stärkere Kältebelastung bewirkt keine weitere Steigerung der metabolischen Adaptation, sondern bedingt sogar eher eine Reduktion. Hieraus ist zurückzukommen (vgl. S. 22).

2. Quantitative Bestimmung der zitterfreien Thermogenese

Durch die Messungen der maximalen O_2-Aufnahme sowie der elektrischen Muskelaktivität bei Kältebelastung konnte bisher nur grob quantitativ eine Aussage über das vorhandene Ausmaß an NST gemacht werden. Eine genauere Bestimmung der NST wurde versucht durch den sogenannten "Blockadetest", der bereits bei den früheren Untersuchungen von BRÜCK und B. WÜNNENBERG angewandt wurde. Dieser Test beruht auf der Möglichkeit, einen der beiden Wärmebildungsmechanismen - und zwar die zitterfreie Thermogenese - durch ß-Receptorenblocker vollständig und selektiv ausschalten zu können. Unter dieser Bedingung - d.h. nach Ausschaltung der NST - läßt sich die quantitative Beziehung zwischen elektrischer Aktivität der Muskulatur und O_2-Aufnahmesteigerung für jedes Einzeltier ermitteln. Anhand dieser Beziehung kann dann aus den vor der Blockade ermittelten Werten für O_2-Aufnahme und elektrischer Aktivität die zitterfreie Thermogenese bestimmt werden. Um Fehler durch

Streuung der Werte auszugleichen, wurde zur Bestimmung des maximalen Ausmaßes der NST nicht von dem höchsten, vor Blok= kade ermittelten Einzelwert ausgegangen; es wurden vielmehr Regressionsgeraden berechnet und die vor Blockade gemessenen Höchstwerte auf die entsprechende Regressionsgerade projiziert; durch Differenzbildung läßt sich dann näherungsweise der maxi= mal verfügbare Betrag an zitterfreier Thermogenese bestimmen (s. Abb. 3).

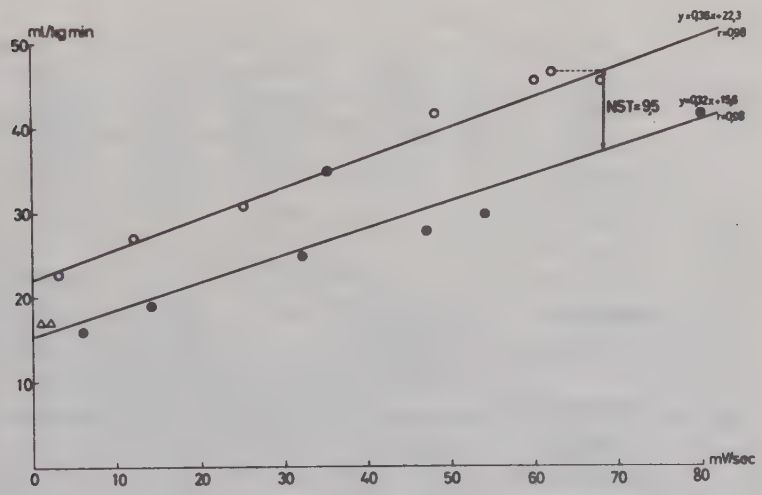


Abb. 3

Beziehung zwischen O_2-Aufnahme und elektrischer Aktivität (Rücken und Oberschenkel) bei einem drei Monate alten, in kalter Umgebung (+3°C) aufgezogenen Tier (gleiches Tier wie in Abb. 2) vor (○) und nach (●) Blockade der chemischen Ther= mogenese durch Alderlin. Die Meßpunkte stellen Mittelwerte über Perioden von jeweils 10 Minuten dar. Zur Gewinnung der Daten wurde das Tier Umgebungstemperaturen von 28 bis 8°C ausgesetzt.
NST = zitterfreie Thermogenese in ml/kg min
△ = Minimalumsatz

Es wurden die Regressionsgeraden aller Einzelversuche berechnet und das gefundene Ausmaß an NST in die Tab. 2 eingetragen. Zum Vergleich wurden wiederum Ergebnisse früherer Untersuchungen von BRÜCK und B. WÜNNENBERG mit in die Tabelle aufgenommen.

Tabelle 2: Minimalumsatz und maximale zitterfreie O_2-Aufnahme. 12 Versuche, gegliedert nach Aufzuchts- bzw. Adaptationstemperatur.

Versuchsgruppe	Alter u. Aufzuchtsbedingung	Tier Nrod. Datum	O_2-Aufnahme ml/kgmin		NST % des Minimalumsatzes
			Minimalumsatz	NST	
	0-2 Tage Mittelwert ±δ		21,08 ± 2,42	54,0	254
	4 Wochen bei 32°C Mittelwert ± δ		15,5 ± 0,58	3,0	19
	4 Wochen bei 8°C Mittelwert ± δ		22,3 ± 0,7	15,0	67
A	3 Monate bei 3°C	323	20,0	7,0	50
		328	17,2	9,5	
		335	21,2	13,0	
	Mittelwert ± δ		19,5 ± 1,67	9,8 ± 1,78	
B	3 Monate 8 Wochen bei Neutraltemp. dann 6 Wo. bei +3°C	329	16,8	12,0	56
		332	18,0	7,0	
		338	19,2	9,5	
		339	18,8	10,5	
		340	18,0	10,5	
	Mittelwert ± δ		18,16 ± 0,41	9,9 ± 0,83	
D	3 Monate bei 30°C	31.1.66	15,2	- 2,6	20
		15.2.66	14,4	6,0	
		561	16,0	6,3	
		604	14,0	2,6	
	Mittelwert ± δ		14,9 ± 0,75	3,0 ± 2,06	

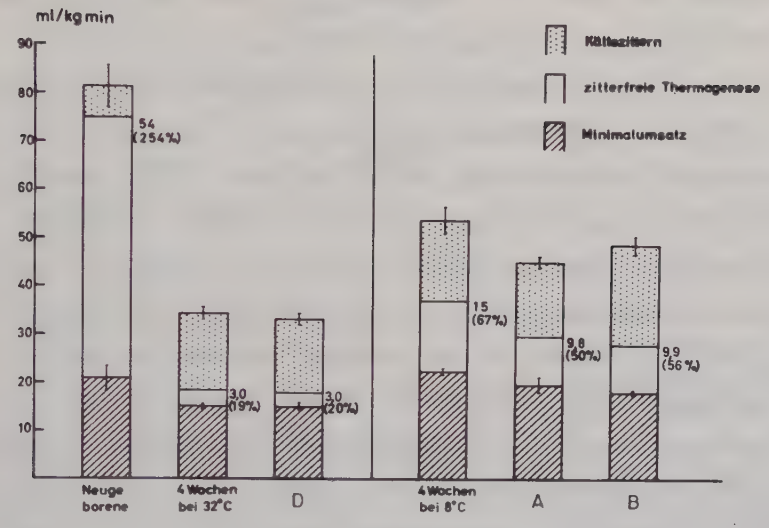


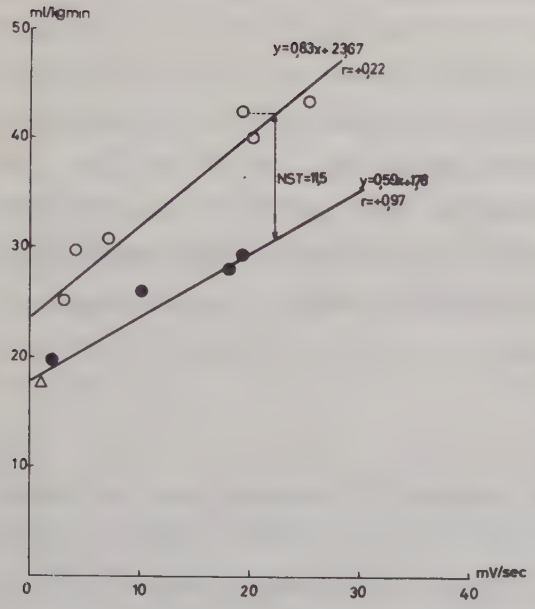
Abb. 4

Minimalumsatz ▨, maximale zitterfreie O_2-Aufnahme ▭ und maximale Zitterthermogenese ▩ in Abhängigkeit von Adaptationstemperatur und Lebensalter.
Die Größe der zitterfreien Thermogenese ist an den Säulen in ml/kg min und in % des Minimalumsatzes angegeben.

Das höchste Ausmaß an NST wurde mit 54 ml/kg min beim Neugeborenen gefunden (vgl. auch Abb. 4); sie macht hier rund das 2,5fache des Minimalumsatzes aus (BRÜCK und B. WÜNNENBERG 1965 a). Bei Aufzucht in warmer Umgebung erfolgt jedoch schon innerhalb kurzer Zeit nach der Geburt eine starke Reduktion der NST. Schon nach vier Wochen beträgt sie nur noch 19% des Minimalumsatzes (BRÜCK und B.WÜNNENBERG 1966). Wie bereits oben beschrieben (vgl. Teil 1), konnte der Abbau der chemischen Thermogenese durch Aufzucht in kalter Umgebung

bis zu einem gewissen Grade aufgehalten werden. Bei vier Wochen alten, in Kälte (8°C) aufgezogenen Tieren macht ihr absoluter Betrag mit 15 ml/kg min jedoch auch nur noch etwa ein Drittel des Betrages aus, der beim Neugeborenen verfügbar ist (BRÜCK u. B. WÜNNENBERG 1966). Die hier durchgeführten Untersuchungen an drei Monate alten, in Kälte (+3°C) aufgezogenen Tieren (Gruppe A) zeigen, daß es im zweiten und dritten Lebensmonat zu einem weiteren Abbau der NST kommt; sie macht hier mit etwa 10 ml/kg min nur noch 50% des Minimalumsatzes aus (vergl. auch Teil 1). Bei zunächst in Wärme gehaltenen und anschließend kälteadaptierten Tieren (Gruppe B) läßt sich NST wieder hervorrufen; ihr Anteil liegt mit 56% des Minimalumsatzes praktisch in der gleichen Größenordnung wie bei den Tieren der Gruppe A. - Bei den drei Monate alten, in Wärme aufgezogenen Kontrolltieren (Gruppe D) ist der verfügbare Betrag an NST mit 3 ml/kg min erheblich niedriger und macht nur noch 20% des Minimalumsatzes aus (vergl. auch Teil 1).

Ein größeres Ausmaß an zitterfreier Thermogenese wurde auch durch schärfere Adaptationsbedingungen nicht erreicht; es schien vielmehr, daß mit diesen Adaptationsbedingungen bereits eine kritische Stressorintensität überschritten wurde, bei der eine volle Ausbildung adaptativer Modifikationen nicht mehr in jedem Fall möglich ist. Dafür spricht auch, daß unter diesen Bedingungen zwei Tiere starben und drei Tiere Nekrosen an den Ohren aufwiesen. Der Anteil der zitterfreien Thermogenese erreichte bei einem der fünf untersuchten Tiere einen Wert, der in der gleichen Größenordnung wie bei den an +3°C adaptierten Tieren lag (s. Abb. 5). Bei zwei weiteren Tieren



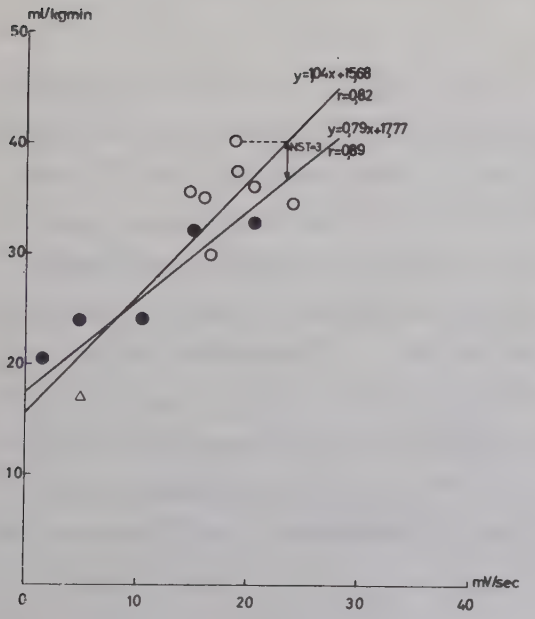


Abb. 5 und 6

Beziehung zwischen O_2-Aufnahme und elektrischer Aktivität (Rücken und Kaumuskulatur) bei zwei an extreme Kälte adaptierten Tieren vor (○) und nach (●) Blockade der chemischen Thermogenese durch Alderlin. Die Meßpunkte stellen Mittelwerte über Perioden von jeweils 10 Minuten dar. Zur Gewinnung der Daten wurden die Tiere Umgebungstemperaturen von 28 bis 8°C ausgesetzt.

NST = zitterfreie Thermogenese

△ = Minimalumsatz

aber war der Betrag an zitterfreier Thermogenese so klein, daß er nicht mehr sicher bestimmt werden konnte (s. Abb. 6). Bei zwei Tieren war das Ausmaß an NST nicht zu bestimmen, da der O_2-Verbrauch nach der Alderlininjektion nur wenig über den Minimalumsatz anstieg und geringes Muskelzittern nur verzögert auftrat, was sich möglicherweise auf eine erhöhte Empfindlichkeit dieser erheblich gestressten Tiere gegenüber ß-Rezeptorenblockern zurückführen läßt.

3. Minimalumsatz

Zur Bestimmung der minimalen O_2-Aufnahme wurde der mittlere O_2-Verbrauch von fünf bis zehnminütigen Perioden, während derer die bei Neutraltemperatur gehaltenen Tiere sich völlig ruhig verhielten (elektromyographische Kontrolle), zugrunde gelegt.

Wie die Tabellen 1 und 2 zeigen, liegt bei den vier Wochen alten, in Kälte gehaltenen Tieren die minimale O_2-Aufnahme mit 22,3 ml/kg min etwa in der gleichen Größenordnung wie beim Neugeborenen, während bei den in Wärme aufgezogenen, gleichaltrigen Tieren bereits die gemäß der KLEIBERschen Funktion zu erwartende, körpergewichtsabhängige Senkung der minimalen O_2-Aufnahme erfolgt ist (BRÜCK u. B. WÜNNENBERG 1965 a). Die Werte der in Wärme aufgezogenen Tiere liegen im Alter von drei Monaten mit 14,9 ml/kg min nahe dem Wert, der sich aus der KLEIBERschen Funktion für diese Gewichtsklasse ergibt (Durchschnittsgewicht 368 g, KLEIBER-Wert rund 12,5 ml/kg min).

Die minimale O_2-Aufnahme der gleichaltrigen, in Kälte aufgezogenen oder an Kälte readaptierten Tiere liegt mit 19,5 bzw. 18,2 ml/kg min um etwa 31 bzw. 22% über dem minimalen O_2-Verbrauch der in Wärme aufgezogenen Kontrolltiere.

Betrachtet man bei den älteren, kälteadaptierten Tieren diesen Zuwachs des Minimalumsatzes zusammen mit dem Anteil der NST, so erscheint ein Posten von etwa 80 bis 90% des Grundumsatzes auf der Wärmebildungsseite, der eine nicht unerhebliche Steigerung der Kälteresistenz bedeutet.

Diskussion

Nach den vorliegenden Untersuchungen können die eingangs gestellten Fragen wie folgt beantwortet werden:

1. Der Anteil der zitterfreien Thermogenese nimmt beim kälte adaptierten Meerschweinchen von vier Wochen bis zum Alter von drei Monaten weiter ab. Insgesamt ergibt sich somit von der Geburt bis zum Alter von drei Monaten ein Abfall von 250 auf ca. 50% des Grundumsatzes.

2. Bei zunächst in Wärme gehaltenen und anschließend kälte= adaptierten Tieren läßt sich NST wieder hervorrufen; ihr An= teil lag bei drei Monate alten Tieren mit 56% des Minimalum= satzes praktisch in der gleichen Größenordnung wie bei den von Geburt an in Kälte gehaltenen Meerschweinchen.

3. Auch durch schärfere Adaptationsbedingungen kann ein grö= ßeres Ausmaß an NST nicht erreicht werden; es zeigt sich viel= mehr, daß die gewählte Adaptationstemperatur von +3°C nahe der Toleranzgrenze liegt und zu einer maximalen metabolischen Kälteadaptation ausreicht.

Bis zur Durchführung der vorliegenden Versuche war die Ratte die einzige Spezies, bei der die zitterfreie Thermoge= nese eingehender untersucht worden war, ohne daß jedoch das Alter der Tiere berücksichtigt wurde. Vergleicht man das bei drei Monate alten, kälteadaptierten Meerschweinchen gefunde= ne Ausmaß an NST mit den Daten, die von der Ratte berichtet werden, so liegt der Betrag an NST beim Meerschweinchen mit

etwa 50% des Grundumsatzes gegenüber 150% bei der Ratte deutlich niedriger. Die Ergebnisse der an Ratten vorgenommenen Versuche führten zu der Vorstellung, daß auch beim erwachsenen Menschen durch Kälteakklimatisation NST in größerem Ausmaß zu erwarten sei. Die mangelnde experimentelle Bestätigung dieser Hypothese wurde mit einer nicht genügend intensiven und lang anhaltenden Kälteadaptation beim Menschen erklärt. Nach unseren Untersuchungen erscheint das Meerschweinchen offenbar geeigneter für einen Vergleich mit dem Menschen.

Nach Untersuchungen von JOY kann der erwachsene Mensch im Verlauf einer Kälteadaptation höchstens 20 bis 25% des Grundumsatzes an NST entwickeln - also noch weniger als das ausgewachsene Meerschweinchen -; beim menschlichen Neugeborenen macht die NST etwa 100% des Minimalumsatzes aus (BRÜCK 1961). Der Mensch weist somit ebenfalls eine altersabhängige Reduktion des Ausmaßes an NST auf.

Eine Altersabhängigkeit der NST scheint auch bei anderen Spezies vorzuliegen, soweit das aus den spärlich vorhandenen Daten zu erkennen ist. So geben HEMINGWAY et al. für die ausgewachsene Katze 40% des Grundumsatzes, MOORE und UNDERWOOD für die neugeborene Katze 100 bis 200% des Grundumsatzes an NST an. Aus den Untersuchungen von JANSKÝ und KOČKOVÁ am erwachsenen Kaninchen und denen von SCOPES und TIZARD sowie DAWKINS und HULL am neugeborenen Kaninchen ist auch bei dieser Spezies eine altersabhängige Reduktion des Ausmaßes an NST zu erkennen. Das bei der kälteadaptierten, älteren Ratte gefundene, hohe Ausmaß an NST weist der Ratte offenbar eine Sonderstellung zu. Dies hängt vielleicht damit zusammen, daß

die Ratte länger in einem jugendlichen Stadium verbleibt als die übrigen Säuger, gemessen an dem Skelettwachstum, das bei der Ratte nicht vor Ablauf des ersten Lebensjahres abgeschlossen ist (STRONG).

Nach diesen Überlegungen würde die hauptsächliche, biologische Bedeutung der NST darin zu sehen sein, daß durch sie das thermoregulatorische System des Neugeborenen auf die geringe Körpergröße abgestimmt wird (vergl. BRÜCK 1961, 1964); daneben erscheint das Ausmaß an NST, das beim ausgewachsenen Organismus durch Kälteadaptation gewonnen werden kann, insbesondere beim Menschen, geringfügig. Das Argument, daß durch stärkere Kältebelastung ein größeres Ausmaß an NST hervorzurufen sei, konnte durch die vorliegenden Untersuchungen am Meerschweinchen entkräftet werden. Man wird danach annehmen können, daß auch beim erwachsenen Menschen durch eine Intensivierung der Kältebelastung kein größerer Anteil an NST hervorzurufen ist.

Da, wie eingangs gezeigt wurde, das braune Fettgewebe den wesentlichen Ort der NST darstellt, kann man weiter aussagen, daß die altersabhängige Abnahme des maximalen Betrages an NST offenbar mit einer mit dem Lebensalter abnehmenden Potenz zur Ausbildung von braunem Fettgewebe zusammenhängt.

Zusammenfassung

Es wurde die Temperaturregelung von 17 zwölf bis vierzehn Wochen alten Meerschweinchen untersucht. Vier Meerschweinchen wuchsen im Wärmeschrank bei 30°C auf; drei Tiere wurden von Geburt an in der Klimakammer bei +3°C gehalten; fünf Tiere wurden zunächst für sechs bis acht Wochen in Wärme aufgezogen und dann für sechs Wochen einer Umgebungstemperatur von +3°C ausgesetzt; für sieben Tiere bestanden schärfere Adaptations= bedingungen: nach achtwöchiger Aufzucht in Wärme wurden sie zunehmend tieferen Umgebungstemperaturen ausgesetzt und schließlich für drei Wochen tags bei +3°C und nachts bei -10°C gehalten.

Die Untersuchungen wurden an nicht narkotisierten Tieren vorgenommen, die während des Versuchs in einer klimatisierten Respirationskammer auf einer Platte in Bauchlage fixiert la= gen. O_2-Verbrauch und CO_2-Bildung wurden nach dem Prinzip des offenen Systems bestimmt und neben Kammer- und Colontempera= tur sowie der elektrischen Muskelaktivität fortlaufend regi= striert. Die Blockade der NST (= non-shivering thermogenesis = zitterfreie Wärmebildung) wurde durch ß-Rezeptorenblocker vorgenommen. Durch einen sog. "Blockadetest" wurde versucht, das Ausmaß an NST quantitativ zu bestimmen.

Folgende Befunde wurden erhoben:

1. Bei Meerschweinchen, die von Geburt bis zum Alter von drei Monaten in Kälte gehalten wurden, erreicht die maximale O_2-Aufnahme bei Test-Kältebelastung selbst bei kräftigem

Muskelzittern mit 45,3 ml/kg min einen bedeutend niedrigeren Wert als bei Neugeborenen, die ihren O_2-Verbrauch auf etwa 80 ml/kg min oder mehr steigern, ohne daß dabei Muskelzittern auftritt. Die NST macht mit 10 ml/kg min bei den älteren, kälteadaptierten Tieren nur noch 50% des Minimalumsatzes aus gegenüber 250% beim Neugeborenen.

2. Bei zunächst in warmer Umgebung aufgezogenen Tieren läßt sich durch anhaltende Kältebelastung NST wieder hervorrufen; ihr Anteil liegt mit 56% des Minimalumsatzes praktisch in der gleichen Größenordnung wie bei den von Geburt an in Kälte aufgezogenen Tieren.

3. Bei drei Monate alten, in Wärme aufgezogenen Kontrolltieren ist die maximale O_2-Aufnahme bei einer Test-Kältebelastung von 16°C mit 33,2 ml/kg min nicht wesentlich verschieden von den beiden ersten Gruppen; die Tiere zittern jedoch weitaus kräftiger. Der verfügbare Betrag an NST ist erheblich niedriger und macht nur noch 20% des Minimalumsatzes aus. Bei einer Umgebungstemperatur von 8°C wurden diese Tiere ausgesprochen hypotherm.

4. Durch schärfere Adaptationsbedingungen wird das Ausmaß an zitterfreier Thermogenese nicht größer; es folgt daraus, daß eine Umgebungstemperatur von +3°C zu einer maximalen metabolischen Kälteadaptation ausreicht.

5. Der Minimalumsatz liegt bei den in Kälte aufgezogenen und bei den an Kälte readaptierten Tieren um 31 bzw. 22% höher als bei gleichaltrigen Kontrolltieren.

6. Die NST, die nach diesen Untersuchungen im Neugeborenen-

alter ein maximales Ausmaß hat, stellt einen wesentlichen Faktor für die Abstimmung des thermoregulatorischen Systems auf die geringe Körpergröße des Neugeborenen dar.

Literatur

BRÜCK,K.: Physiologische Adaptation
Med. Welt (Stuttg.) 14, 684-688 (1961a)

BRÜCK,K.: Temperature regulation in the newborn infant.
Biol.Neonat. (Basel) 3, 65-119 (1961b)

BRÜCK,K.: Chemische Thermogenese ("non-shivering heat production") bei neugeborenen Meerschweinchen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 278,58 (1963)

BRÜCK,K.: Die Bedeutung des braunen Fettgewebes für die Temperaturregelung des neugeborenen und kälteadaptierten Säugers.
Naturwissenschaften 54, 156-162 (1967)

BRÜCK,K. u. H.HENSEL: Ein Gerät zur fortlaufenden Bestimmung des Energiestoffwechsels von Neu- und Frühgeborenen unter variablen Umweltbedingungen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 266,550-562 (1958)

BRÜCK,K. u. B.WÜNNENBERG: Über die Modi der Thermogenese beim neugeborenen Meerschweinchen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 282,362-375 (1965 a)

BRÜCK,K. u.B.WÜNNENBERG: Blockade der chemischen Thermogenese und Auslösung von Muskelzittern durch Adrenolytica und Ganglienblocker beim neugeborenen Meerschweinchen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 282,376-389 (1965 b)

BRÜCK,K. u.B.WÜNNENBERG: Untersuchungen über die Bedeutung des multilokulären Fettgewebes für die Thermogenese des neugeborenen Meerschweinchens.

Pflügers Arch.ges.Physiol. 283,1-16 (1965 c)

BRÜCK,K.: The influence of ambidient temperature in the process of replacement of non-shivering by shivering thermogenesis during postnatal development. Fed.Proc. 25, 1332-1336 (1966)

COTTLE,W.H. u. L.D.CARLSON: Regulation of heat production in cold adapted rats. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 92,845-849 (1956)

DAVIS,T.R.A.: Non-shivering thermogenesis. Fed.Proc. 22,777-782 (1963)

DAWKINS,M.R.J. a. D.HULL: Brown adipose tissue and the response of the newborn rabbit to cold. J.Physiol. (Lond.) 172,210-238 (1964)

HART,J.S., O.HEROUX a. F.DEPOCAS: Cold acclimation on the electromyogram of unanesthetizied rats. J.appl.Physiol. 9,404-408 (1956)

HEMINGWAY,A.: Shivering. Physiol.Rev. 43,397-422 (1963)

HEMINGWAY,A., W.M.PRICE a. D.STUART: The calorigenic of catecholamines in warm-acclimated and cold-acclimated non-shivering cats. Int.J.Neuropharmacol. 3,495-503 (1964)

HEROUX,O., J.S.HART a. F.DEPOCAS: Metabolism and muscle activity of anesthetized warm and cold acclimated rats on exposure to cold. J.appl.Physiol. 9,399-403 (1956)

HSIEH,A.C.,a. L.D.CARLSON: Role of adrenaline and noradrenaline in chemical regulation of heat production. Amer.J.Physiol. 190,243-246 (1957)

HULL,D.: The structure and function of brown adipose tissue.
Brit.med.Bull. 22,92-96 (1966)

JANSKY,L. a. J.KOCKOVA: Cold adaption in the rabbit.
Cs.Fysiol. 17,54-55 (1968)

JOHANSSON,B.: Brown fat: A review.
Metabolism. 8,211 (1959)

JOY,R.J.T.: Responses of cold-acclimatized men to infused norepinephrine.
J.appl.Physiol. 18,1209-1212 (1963)

LINNEWEH,F.: Fortschritte der Pädologie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968

MOORE,R.E. a. M.A.SIMMONDS: Decline with age in the thermogenic response of the young rat to l-noradrenaline.
Fed.Proc. 25,1329-1331 (1966)

MOORE,R.E. a. M.C.UNDERWOOD: Hexamethomium, hypoxia and heat production in new-born and infant kittens and puppies.
J.Physiol. (Lond.) 161,30-53 (1962)

PRECHT,H., J.CHRISTOPHERSON u. H.HENSEL: Temperatur und Leben.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

SCOPES,J.W. a. J.P.M.TIZARD: The effect of intravenous noradrenaline on the oxygen consumption of newborn mammals.
J.Physiol. (Lond.) 165,305-326 (1963)

SELLERS,E.A., J.N.SCOTT a. N.THOMAS: Electrical activity of sceletal muscle of normal and acclimatise rats on exposure to cold.
Amer.J.Physiol. 177,372-376 (1954)

SMITH,R.E. a. R.J.HOCK: Brown fat: Thermogenic effector of arousal in hibernators.
Science 140,199 (1963)

SMITH,R.E. a. D.J.HOIJER: Metabolism and cellular function in cold acclimation. Physiol.Rev. 42,60 (1962)

SMITH,R.E. a. J.C.ROBERTS: Thermogenesis of brown adipose tissue in cold-acclimated rats. Amer.J.Physiol. 206,143-148 (1964)

STRATMANN,D. a. H.J.HOHORST: Mitochondria of brown fat of the guinea pig: Enzyme pattern and fatty acid oxydation during the postnatal development of the tissue. Europ.J.Biochem. (im Druck)

STRONG,R.M.: The order, time and rate of ossification of the albino rat (Mus norvegicus albinus). Am.J.Anat. 36,313-335 (1926)

Mein herzlicher Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. K. Brück

für die Überlassung des Themas sowie für Rat und Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Ich wurde am 18.April 1942 in Berlin geboren und besuchte von 1949 bis 1950 die Grundschule in Kirchmöser an der Havel, danach bis 1954 die Tews-Schule in Berlin-Schlachtensee. Bis 1956 besuchte ich die 6.Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges in Berlin-Zehlendorf und anschließend die Städtische Oberschule "Kleine Burg" in Braunschweig, wo ich am 22.Februar 1961 das Zeugnis der Reife erhielt. Vom Sommersemester 1961 an studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg Medizin und legte dort die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung sowie am 15.Dezember 1967 die ärztliche Prüfung ab.
Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich bisher zehn Monate an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg und sechs Monate am Sanatorium Sonnenblick, Marburg, Tuberkulosekrankenhaus der LVA Hessen, tätig.
Ich bin verheiratet und habe eine Tochter.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:
Amon, Beckmann, Behrend, Berendes, Braun-Falco, Brück, Bommer, Buchholz, Bücher, Cleve, Dimroth, Dölle, Drawert, du Mesnil de Rochemont, Exner, Gedigk, Hamm, Hardewig, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Kaffarnik, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Mahr, Mann,Martini, Marx, Mattes, Neubauer, Niessing, Petry, Petzold, Rohen, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Seidel, Siegert, Straub, Streicher, Strohmeyer, Voss, Walcher, Wendt, Würterle.

Bönecke - Druck - Clausthal - Zellerfeld Postfach 29